

## Dessensibilização no transplante: a imunoglobulina intravenosa é o Santo Graal?

Desensitization in transplantation: is intravenous immunoglobulin the holy grail?

### Autores

Ragnar Palsson<sup>1,2</sup> 

Leonardo V. Riella<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Massachusetts General Hospital, Departamento de Medicina, Divisão de Nefrologia, Boston, MA, EUA.

<sup>2</sup>Harvard Medical School, Boston, MA, EUA.

Pacientes com insuficiência renal que são submetidos a transplante renal apresentam melhor sobrevida e qualidade de vida do que os manejados com diálise<sup>1,2</sup>. A sensibilização a antígenos leucocitários humanos (HLA), resultante de gestações, exposição a hemoderivados ou transplantes anteriores, pode se tornar um obstáculo significativo ao transplante para pacientes com insuficiência renal. É provável que pacientes altamente sensibilizados tenham dificuldade em encontrar um doador de rim adequado contra o qual não tenham um ou mais anticorpos anti-HLA doador específico (DSA). O transplante renal na presença de DSA, particularmente com uma prova cruzada física positiva, envolve um alto risco de perda precoce do aloenxerto por rejeição mediada por anticorpos (RMA). Além disso, mesmo quando a RMA precoce pode ser evitada, os pacientes que recebem transplantes sob essas circunstâncias apresentam maior risco para RMA crônica. Juntas, essas complicações levam a uma menor sobrevida do aloenxerto entre os receptores de transplante renal com DSA em comparação com a dos receptores sem DSA<sup>3</sup>. Para maximizar a sobrevida do enxerto, o transplante renal por uma barreira de DSA é, portanto, evitado sempre que possível. Como resultado, pacientes altamente sensibilizados ficam por um período mais longo na lista de espera para transplante renal e alcançam taxas mais baixas de transplante do que pacientes não sensibilizados.

Diversos esforços têm sido feitos para melhorar o acesso ao transplante renal de pacientes altamente sensibilizados. Nos Estados Unidos, pacientes sensibilizados têm prioridade no sistema nacional de alocação de rins quando órgãos compatíveis se tornam disponíveis.

Uma grande expansão dos programas de intercâmbio de doadores renais também ajudou pacientes sensibilizados a encontrar doadores vivos compatíveis. Um método alternativo ou às vezes adicional para superar a barreira do transplante de pacientes altamente sensibilizados é tentar a dessensibilização<sup>4</sup>. A dessensibilização em transplantes é, na verdade, um termo equivocado, uma vez que não podemos tornar os pacientes não reativos ou insensíveis aos antígenos contra os quais eles previamente desenvolveram anticorpos anti-HLA. O objetivo da terapia de dessensibilização é diminuir o risco imunológico do potencial receptor de transplante renal o suficiente, a fim de evitar RMA e perda precoce do enxerto, ao reduzir os níveis de anticorpos anti-HLA. Desde o surgimento da dessensibilização para incompatibilidade HLA nos anos 90, vários métodos para esse fim têm sido descritos. A imunoglobulina intravenosa (IGIV) tem permanecido a pedra angular dos protocolos de dessensibilização desde o início e é tipicamente administrada tanto por infusões de altas doses como, quando acompanhada de plasmaférese, por infusões mais frequentes de baixas doses.

A IGIV possui efeitos imunomoduladores abrangentes, afetando a maioria das células imunes e influenciando os níveis de anticorpos, ativação do complemento e citocinas<sup>5</sup>. Depois que seu efeito terapêutico foi descoberto em diversas doenças autoimunes, seu papel potencial como agente de dessensibilização foi posteriormente identificado<sup>6</sup>. Em um estudo inicial de IGIV administrada como monoterapia para dessensibilização, 15 pacientes altamente sensibilizados receberam três infusões mensais de IGIV na dose de 2 g/kg, dos quais 13 foram efetivamente dessensibilizados e aptos a serem submetidos posteriormente a transplante.

Data de submissão: 01/08/2022.

Data de aprovação: 08/08/2022.

Data de publicação: 09/12/2022.

### Correspondência para:

Leonardo V. Riella.

E-mail: [iriella@mgh.harvard.edu](mailto:iriella@mgh.harvard.edu)

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-E010pt>

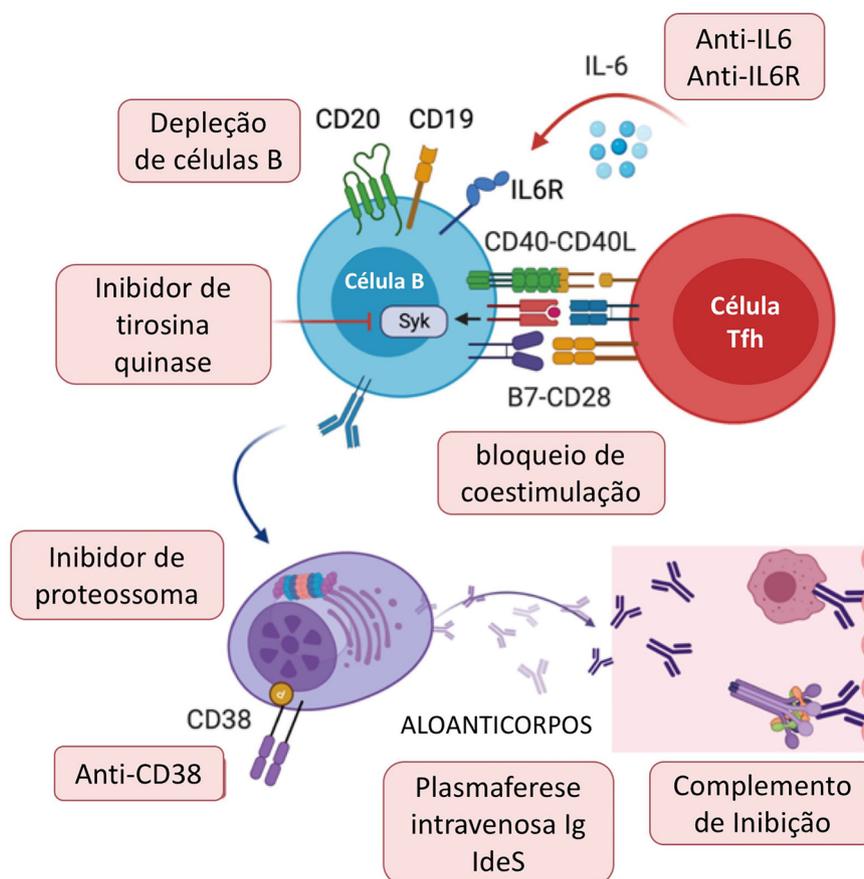


Um aloenxerto foi perdido devido à rejeição aguda e 1 devido a trombose, mas os 11 receptores restantes apresentaram bons desfechos de 1 ano sem rejeição. A eficácia da IGIV como agente de dessensibilização foi então demonstrada de forma mais definitiva em um estudo multicêntrico randomizado controlado por placebo, no qual pacientes altamente sensibilizados receberam infusões mensais de IGIV (2 g/kg) ou placebo, e as taxas de transplante foram comparadas. Aqueles que receberam as infusões de altas doses de IGIV apresentaram taxas mais elevadas de transplante renal de doador vivo e falecido do que aqueles que receberam placebo (35% vs. 17% e 31% vs. 12%, respectivamente,  $p < 0,05$  para ambas as comparações). No entanto, a sobrevida do enxerto entre os pacientes transplantados não diferiu entre aqueles que receberam IGIV e os que receberam placebo<sup>7</sup>. No estudo publicado no *Jornal Brasileiro de Nefrologia* por Ulisses *et al.*<sup>8</sup> os autores revisitaram o uso da monoterapia com IGIV para dessensibilização. Ao administrar infusões mensais de 2 g/kg de IGIV, 29 dos 33 pacientes altamente sensibilizados com mediana  $>80\%$  no painel de reatividade de anticorpos (PRA) puderam ser submetidos a transplante após uma mediana de 6 meses. A sobrevida do enxerto censurada para óbito foi de 79,2% em 5 anos, sendo a perda do aloenxerto atribuída à RMA crônica em 40% dos casos.

Mas a literatura existente suporta a monoterapia com IGIV como um método ideal de dessensibilização? Nossa opinião é que não. A maioria dos estudos que descrevem protocolos de dessensibilização têm limitações intrínsecas significativas e não podem ser comparados diretamente devido à sua heterogeneidade. Estes estudos são geralmente descrições de experiências de centro único que incluem pequenas amostras de pacientes, cujos testes HLA e avaliação de risco imunológico são realizados de maneira não padronizada e variavelmente precisa. É importante ressaltar que grupos controle adequados e os desfechos de longo prazo dos pacientes são muitas vezes inexistentes. Em um dos raros estudos comparando diretamente diferentes métodos de dessensibilização, Stegall *et al.*<sup>9</sup> mostraram que pacientes que receberam apenas IGIV de alta dose, embora em dose única e não de maneira fracionada, apresentaram chances muito menores de obter uma prova cruzada negativa e maior risco de rejeição pós-transplante do que pacientes cuja dessensibilização consistiu em IGIV de baixa dose, plasmáfereze e rituximabe. Vo *et al.*<sup>10</sup> tiveram como objetivo avaliar rigorosamente a eficácia da adição de rituximabe à IGIV de alta dose para dessensibilização em um ensaio randomizado controlado por placebo.

Seu estudo, inicialmente projetado para incluir 90 pacientes, infelizmente teve que ser interrompido prematuramente, pois 5 eventos adversos graves foram observados entre os 13 primeiros pacientes transplantados, 7 dos quais haviam sido randomizados para o braço placebo. Dois desses eventos envolveram perda do enxerto e 3 foram episódios de RMA. Quando o cegamento do estudo foi quebrado, verificou-se que todos os eventos ocorreram entre o grupo que recebeu somente IGIV de alta dose. Embora o poder estatístico fosse limitado, os pacientes que receberam a combinação de IGIV e rituximabe também apresentaram função do aloenxerto significativamente melhor aos 6 e 12 meses do que aqueles que receberam apenas IGIV.<sup>10</sup>

Embora estudos anteriores como estes sugiram que pacientes altamente sensibilizados se beneficiam de uma abordagem de dessensibilização multifacetada, todos os avanços para melhorar o acesso deste grupo ao transplante renal são bem-vindos. Plasmáfereze e medicamentos adjuvantes, como rituximabe, têm custo elevado e não estão disponíveis universalmente. Protocolos de dessensibilização simplificados, se suficientemente eficazes, ainda podem oferecer no final benefícios clínicos aos pacientes altamente sensibilizados, minimizando sua exposição à diálise. Com inúmeras novas abordagens para dessensibilização e tratamento da RMA no horizonte, tais como anticorpos monoclonais alternativos anti-CD20, bloqueio da interleucina-6, anticorpos monoclonais anti-CD38 e cisteína protease imlifidase que cliva a IgG pré-formada, nossa capacidade de abordar a desvantagem de pacientes altamente sensibilizados pode melhorar em breve. Os principais desafios recorrentes com a dessensibilização são a elevada taxa de rejeição mediada por anticorpos pós-transplante (20-60%), a falta de eficácia em receptores altamente sensibilizados (PRA $>98\%$ ), o alto custo e a pior sobrevida do enxerto a longo prazo. Para candidatos a transplante renal com doadores incompatíveis devido a DSA, o transplante renal pareado deve ser a principal escolha. Para pacientes sem doador vivo, a dessensibilização permite expandir o *pool* potencial de doadores falecidos compatíveis. Para eles, a chave para o progresso está na realização de ensaios clínicos randomizados, há muito tempo aguardados, bem desenhados e adequadamente alimentados, com uma abordagem de múltiplos alvos que visa tanto reduzir os níveis circulantes de anticorpos anti-HLA quanto inibir a geração adicional de anticorpos por células B e células plasmáticas (Figura 1).



**Figura 1.** Medicamentos direcionados às múltiplas etapas envolvidas na geração, manutenção e função efetora de anticorpos anti-HLA, incluindo ativação de células B, sobrevivência de células plasmáticas, anticorpos circulantes e lesão endotelial mediada por anticorpos.

**AGRADECIMENTOS**

LVR é financiado pelo NIH número de subsídio R01AI143887 e Harold and Ellen Danser Endowed/ Distinguished Chair in Transplantation no Massachusetts General Hospital. As imagens foram criadas utilizando o software Biorender.

**CONFLITO DE INTERESSES**

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados à publicação deste manuscrito.

**REFERÊNCIAS**

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999 Dec;341(23):1725-30. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199912023412303>
2. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996;50(1):235-42. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.1996.307>
3. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Aug;21(8):1398-407. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2009101065>

4. Holscher CM, Jackson KR, Segev DL. Transplanting the untransplantable. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jan;75(1):114-23. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.04.025>
5. Jordan SC, Toyoda M, Vo AA. Intravenous immunoglobulin a natural regulator of immunity and inflammation. *Transplantation.* 2009 Jul;88(1):1-6. DOI: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181a9e89a>
6. Glotz D, Antoine C, Julia P, Suberbielle-Boissel C, Boudjeltilia S, Fraouli R, et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). *Am J Transplant.* 2002 Aug;2(8):758-60. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.20809.x>
7. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Dec;15(12):3256-62. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000145878.92906.9F>
8. Ulisses LRS, Paixão JO, Agena F, Souza OS, Paula FJ, Bezerra G, et al. Desensitization using IVIG alone for living-donor kidney transplant: impact on donor-specific antibodies. *J Bras Nefrol.* 2022 Apr 08; [Epub ahead of print]. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0200>
9. Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, DeGoey S. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant.* 2006 Jan;6(2):346-51. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01178.x>
10. Vo AA, Choi J, Cisneros K, Reinsmoen N, Haas M, Ge S, et al. Benefits of rituximab combined with intravenous immunoglobulin for desensitization in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2014 Aug;98(3):312-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/TP.000000000000064>